

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

мужчин и 20 (36,4%) женщин. Женщины в 1,7 раз чаще встречались среди пациентов со СК HCV и в 1,7 раз реже — среди пациентов с ХГС.

При проведении сравнительного генетического анализа на один из вариантов SNP гена IL28B — rs 12979860 среди пациентов исследуемых групп определили: генотип CC rs 12979860 чаще выявлялся среди пациентов со СК HCV — 14 (63,6%) случаев, чем у пациентов с ХГС — 18 (32,7%) случаев ($p < 0,01$); генотип CT rs 12979860 был определен у 5 (22,7%) пациентов 1 группы против 23 (41,8%) пациентов 2 группы ($p < 0,05$) и генотип TT rs 12979860 — у 3 пациентов (13,7%) 1 группы против 14 (25,5%) пациентов 2 группы ($p > 0,05$).

Генотипирование на вариант SNP гена IL-28Brs 8099917 определило, что генотип TT rs 8099917 также чаще встречался для 1 группы пациентов — 19 случаев, чем 2 группы — 29 случаев (86,4% против 52,7% соответственно, $p < 0,01$). Генотип TG rs 8099917 идентифицировался у 3 пациентов (13,6%) 1 группы против 20 пациентов (36,4%) 2 группы ($p < 0,01$). Генотип GG rs 8099917 в нашем исследовании был определен лишь у 6 (10,9%) пациентов с ХГС.

Выводы.

1. Как показали проведенные нами исследования, влияние на вероятность СК HCV после инфицирования и трансформацию ОГС в хроническую инфекцию среди пациентов украинской популяции оказывают генетические предикторы: пол и варианты SNP гена человека IL28B — rs 12979860 и rs 8099917.

2. По нашим наблюдениям, СК HCV чаще происходит среди пациентов женского пола, ХГС характерен в большинстве случаев для мужчин.

3. Выяснено, что генотип CC rs 12979860 в большинстве случаев является индикатором СК HCV, другие генотипы этого варианта SNP (CT, TT) встречаются редко среди пациентов со СК HCV.

4. Результаты исследования предусматривают взаимосвязь генотипа TT rs 8099917 с более высокой частотой СК HCV по сравнению с генотипами TG и GG.

5. Аллели T rs 12979860 и G rs 8099917 характеризуются в нашем исследовании как маркеры хронизации HCV-инфекции.

6. Полученные нами результаты являются подтверждением данных мировой литературы.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ
РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ**

*Жильцов И.В., Семенов В.М., Торосян Т.А.,
Егоров С.К., Веремей И.С., Зенькова С.К.,
Скворцова В.В., Прудников А.Р.*

*УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Беларусь*

Как было показано нами в предыдущих исследованиях, ротовая жидкость (слюна) пациентов с бактериально-воспалительной патологией челюст-

но-лицевой области обладает значимым уровнем бета-лактамазной активности, причем указанная активность коррелирует с наличием и тяжестью бактериально-воспалительного процесса [1, 2]. При этом ротовая жидкость практически здоровых лиц демонстрирует стабильно низкий уровень бета-лактамазной активности. Данный феномен легко объясним: нами было показано, что патогенная микрофлора, обитающая в ротовой полости пациентов, в значительной доле случаев обладает способностью к продукции разнообразных бета-лактамаз (преимущественно — класса А), что обуславливает устойчивость указанных возбудителей к антибиотикам бета-лактаминового ряда. В ряде случаев представители условно-патогенной либо непатогенной (т.н. ко-патогенной) микрофлоры способны продуцировать бета-лактамазы, защищая патогенные микроорганизмы от воздействия антибиотиков [3]. Обычные микробиологические исследования не позволяют обнаружить ко-патогенную микрофлору, но уровень бета-лактамазной активности слюны при ее наличии раст, что может быть зарегистрировано при использовании достаточно чувствительных методов. Нами разработана тест-система «БиоЛактам», которая позволяет количественно учитывать уровень бета-лактамазной активности любой биологической жидкости, из которой можно приготовить прозрачный фильтрат, в том числе — ротовой жидкости [4]. Логично было бы предположить, что уровень бета-лактамазной активности слюны обратно коррелирует с эффективностью антибактериальной терапии, проводимой антибиотиками бета-лактаминового ряда. Соответственно, целью настоящего исследования было установление порогового (отсечного) уровня бета-лактамазной активности слюны, при котором использование бета-лактамов у пациентов с бактериально-воспалительной патологией челюстно-лицевой области является нецелесообразным, при помощи разработанной нами тест-системы «БиоЛактам».

Материалы и методы. Определение уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости выполнялось путем спектрофотометрической регистрации распада антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина, для чего использовалась созданная нами тест-система «БиоЛактам» [4, 5]. Исследовалась бета-лактамазная активность ротовой жидкости следующих лиц: 68 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, находившихся на стационарном лечении в стоматологическом отделении УЗ «ВОКБ» в период с 2011 по 2013 г.; 42 пациентов с острым гнойным тонзиллитом, находившихся на лечении в диагностическом отделении УЗ «ВОКИБ» в период с 2011 по 2013 г.; 40 лиц без признаков воспалительной патологии челюстно-лицевой области, набранных из числа сотрудников УЗ «ВОКИБ» и студентов УО «ВГМУ», проходивших летнюю практику на базе УЗ «ВОКИБ» в 2013 г. (контрольная группа). У 20 пациентов с гнойно-воспалительной патологией челюстно-лицевой области бета-лактамазная активность слюны определялась повторно: перед началом терапии и на 5-е сутки госпитализации.

Результаты и обсуждение.

Средний уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости в группе пациентов с гнойно-вос-

палительной патологией челюстно-лицевой области составил 45,6% (95% ДИ: 31,3—59,9, min — 2,6, max — 84,6), в группе пациентов с острыми гнойными тонзиллитами — 42,8% (95% ДИ: 29,7—55,9, min — 0,92, max — 94,3), в контрольной группе — 10,4% (95% ДИ: 0—23,5, min — 0, max — 68,6).

Средний уровень и диапазон разброса значений бета-лактамазной активности ротовой жидкости пациентов с хирургической и терапевтической бактериальной патологией челюстно-лицевой области практически не различались (U-тест Манна-Уитни, $p=0,77$), в то время как в контрольной группе практически здоровых лиц данный уровень оказался существенно более низким, чем в обеих опытных группах (U-тест Манна-Уитни, $p<0,0001$).

Бактериологическое исследование показало рост *S. aureus* в 72 образцах слюны из 110 протестированных (65,5%); при этом устойчивость к тем или иным антибиотикам бета-лактаминового ряда была выявлена у 64 изолятов (88,9%), а в 14 случаях имела место устойчивость к оксациллину (19,4%), т.е. указанные стафилококки являлись MRSA. В большинстве соответствующих проб слюны наблюдалась более или менее выраженная бета-лактамазная активность, но значимая корреляция между уровнем данной активности и фактом устойчивости клинических изолятов *S. aureus* к бета-лактамам отсутствовала, что указывает на 1) высокую распространенность неферментативных механизмов устойчивости к бета-лактамам среди грам-положительных кокков и 2) невозможность учесть роль ко-патогенной микрофлоры в суммарной бета-лактамазной активности слюны при использовании рутинных методов бактериологического исследования.

В качестве маркеров клинической неэффективности антибиотиков бета-лактаминового ряда использовались следующие косвенные показатели: продолжительность госпитализации, количество одновременно назначенных антибиотиков, число замен антибиотиков, факт смены бета-лактамов на антибиотики из других фармакологических групп, факт назначения резервных антибиотиков из группы бета-лактамов и других фармакологических групп.

ROC-анализ показал, что бета-лактамазная активность ротовой жидкости, равная или превышающая 45%, указывает на высокую вероятность клинической неэффективности пенициллинов (включая аминопенициллины) и цефалоспоринов 1—3 поколений в лечении соответствующих пациентов с чувствительностью 75,0% (95% ДИ: 42,8—94,2) и специфичностью 89,6% (95% ДИ: 77,3—96,5) ($AUC=0,866$; 95% ДИ: 0,754—0,940, $p<0,0001$). Область значений активности ≈ 35 —45% соответствует т.н. «серой зоне», где решение о замене антибактериальной терапии должно приниматься индивидуально с учетом ее наблюдаемой эффективности и динамики заболевания.

Литература

1. Торосян, Т.А. Бета-лактамазная активность ротовой жидкости и ее возможное клиническое значение / Торосян Т.А., Жильцов И.В., Семенов В.М. // «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». — Витебск, 2011. — С.88—89.
2. Торосян, Т.А. Бета-лактамазная активность ротовой жидкости как прогностический фактор эффективности антибактериальной терапии / Т.А. Торосян, И.В. Жильцов, В.М. Семенов, С.А. Кабанова // «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». — Витебск, 2012. — С.194—196.
3. Gaetti-Jardim, E.C. Antimicrobial resistance of aerobes and facultative anaerobes isolated from the oral cavity / E.C. Gaetti-Jardim, A.C. Marqueti, L.P. Faverani, E.Jr. Gaetti-Jardim // J. Appl. Oral. Sci. — 2010, Dec. — Vol. 18 (6). — P.551—559.
4. Жильцов, И.В. Тест-система «БиоЛактам» — эффективное средство для выявления бактерий, устойчивых к антибиотикам бета-лактаминового ряда / Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Небосько Е.Л. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2011. — Том 10, №4. — С.98—104.
5. Callaghan, H.C. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H.C. Callaghan [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1972. — Vol. 1 (4). — P.283—288.

ПРИРОДА БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЮНЫ

Жильцов И.В., Семенов В.М., Торосян Т.А., Егоров С.К., Прудников А.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

Как известно, в ротовой полости обитает большое количество (более 200 видов) разнообразных микроорганизмов — патогенных, условно-патогенных и непатогенных. Многие из них способны вызывать гнойно-воспалительные поражения челюстно-лицевой области. Ротовая микрофлора первой принимает на себя удар любых антибактериальных препаратов, поступающих в организм человека через рот (включая антибиотики, содержащиеся в пище). Ввиду этого, многие представители ротовой микрофлоры обладают устойчивостью к антибиотикам, нередко — сразу к нескольким. Основной группой антибактериальных препаратов, наиболее часто используемых в клинической практике, являются бета-лактамы, которые в сумме составляют до 80% от всех применяемых антибиотиков. Соответственно, устойчивость микроорганизмов ротовой полости к антибиотикам бета-лактаминового ряда имеет наибольшее клиническое значение. Предполагается что данная устойчивость в первую очередь опосредуется бактериальными бета-лактамазами. Существует феномен продукции бета-лактамаз непатогенной флорой ротовой полости, которая, таким образом, защищает патогенную флору от воздействия бета-лактамов (т.н. «ко-патогенная флора»); при этом патогенные микроорганизмы могут сами не продуцировать бета-лактамазы. Следует также принять во внимание недавно открытый и описанный нами феномен т.н. «биологической» устойчивости к бе-